

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 15 日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/084679 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/5377, 31/403, 47/02, A61P 7/02, 9/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 19/10, 25/00, 29/00, 35/00, 43/00

(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木 6-1 0-1 六本木ヒルズ森タワー 23 階 TMI 総合法律事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003742

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 4 日 (04.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-061472 2004 年 3 月 4 日 (04.03.2004) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4-6-1 0 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

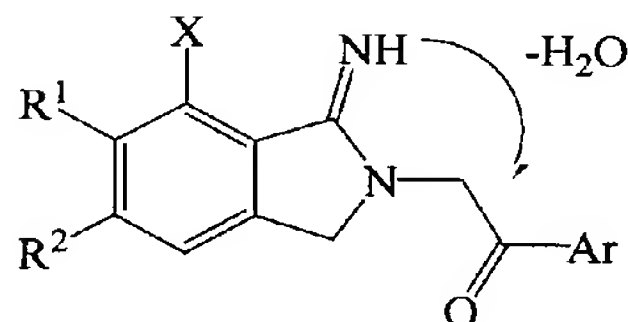
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 康之 (SUZUKI, Yasuyuki) [JP/JP]; 〒5016024 岐阜県各務原市川島竹早町 1 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 藤岡 賢 (FUJIOKA, Satoshi) [JP/JP]; 〒5016024 岐阜県各務原市川島竹早町 1 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

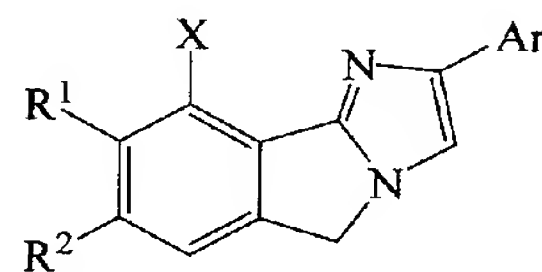
(54) Title: COMPOSITION CONTAINING BENZAMIDINE DERIVATIVE AND METHOD FOR STABILIZING BENZAMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンズアミジン誘導体含有組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法



HBr

(I)



HBr

A

分解物

A... DECOMPOSED PRODUCT

(57) Abstract: Disclosed is a composition containing a benzamidine derivative which is not decomposed even under humidified conditions. Also disclosed is a method for stabilizing a benzamidine derivative. Decomposition reaction of benzamidine derivatives can be suppressed by adding at least one electrolyte selected from the group consisting of halide salts of alkali metals or alkaline earth metals and perchlorates of alkali metals or alkaline earth metals to a benzamidine derivative represented by the general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

[続葉有]

WO 2005/084679 A1



---

(57) 要約:

本発明は、加湿条件下においても分解しない、ベンズアミジン誘導体を含有する組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法を提供する。本発明によれば、一般式（I）にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及びアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の過塩素酸塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質を添加することにより、ベンズアミジン誘導体の分解反応を抑えることができる。

## 明 細 書

## ベンズアミジン誘導体含有組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法

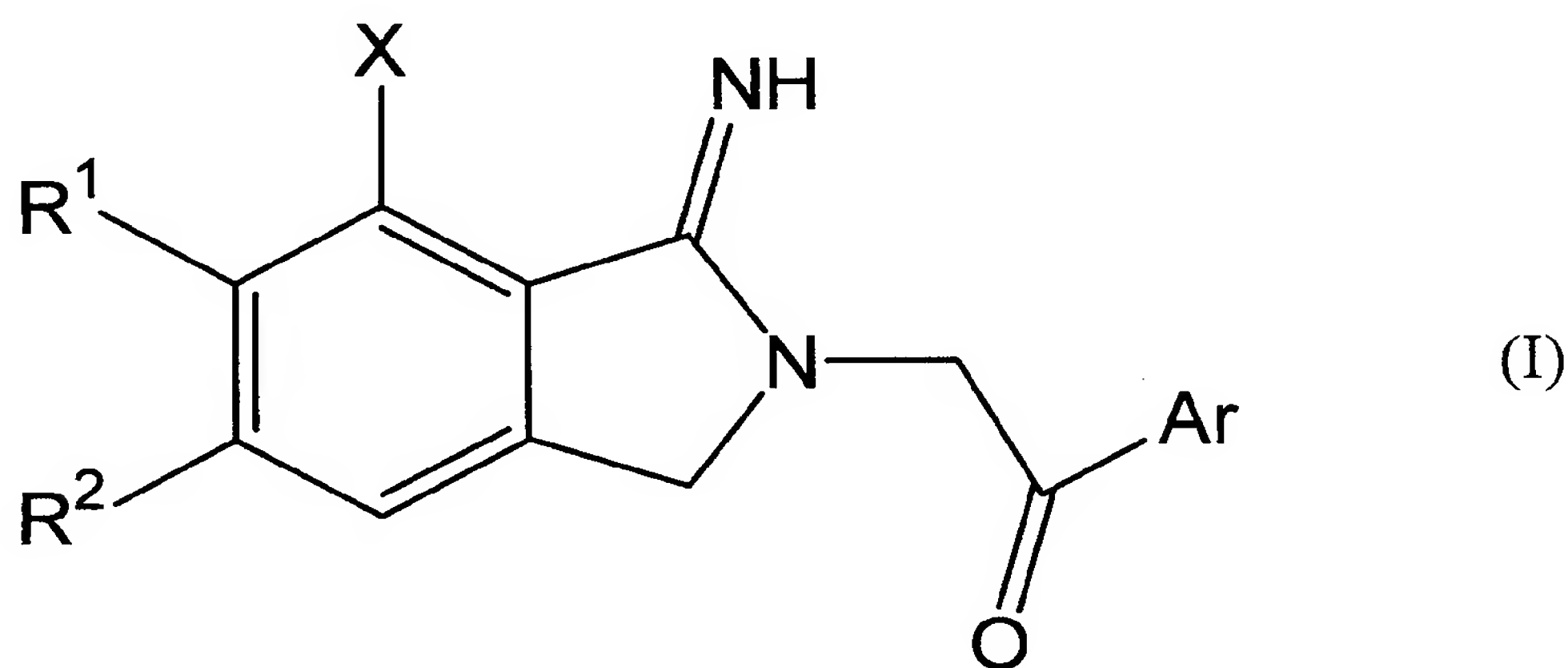
## 技術分野

[0001] 本発明は、ベンズアミジン誘導体含有組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法に関する。

## 背景技術

[0002] 下記一般式(I)で表されるベンズアミジン誘導体は、トロンビン受容体に拮抗作用を有しており、血栓症、血管再狭窄、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、神経疾患、悪性腫瘍等のトロンビンが関与する疾病の治療や予防において優れた効果を発揮するものとして期待されている化合物である(たとえば、特許文献1参照)。

[0003] [化1]



特許文献1: 国際公開WO02/085855号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

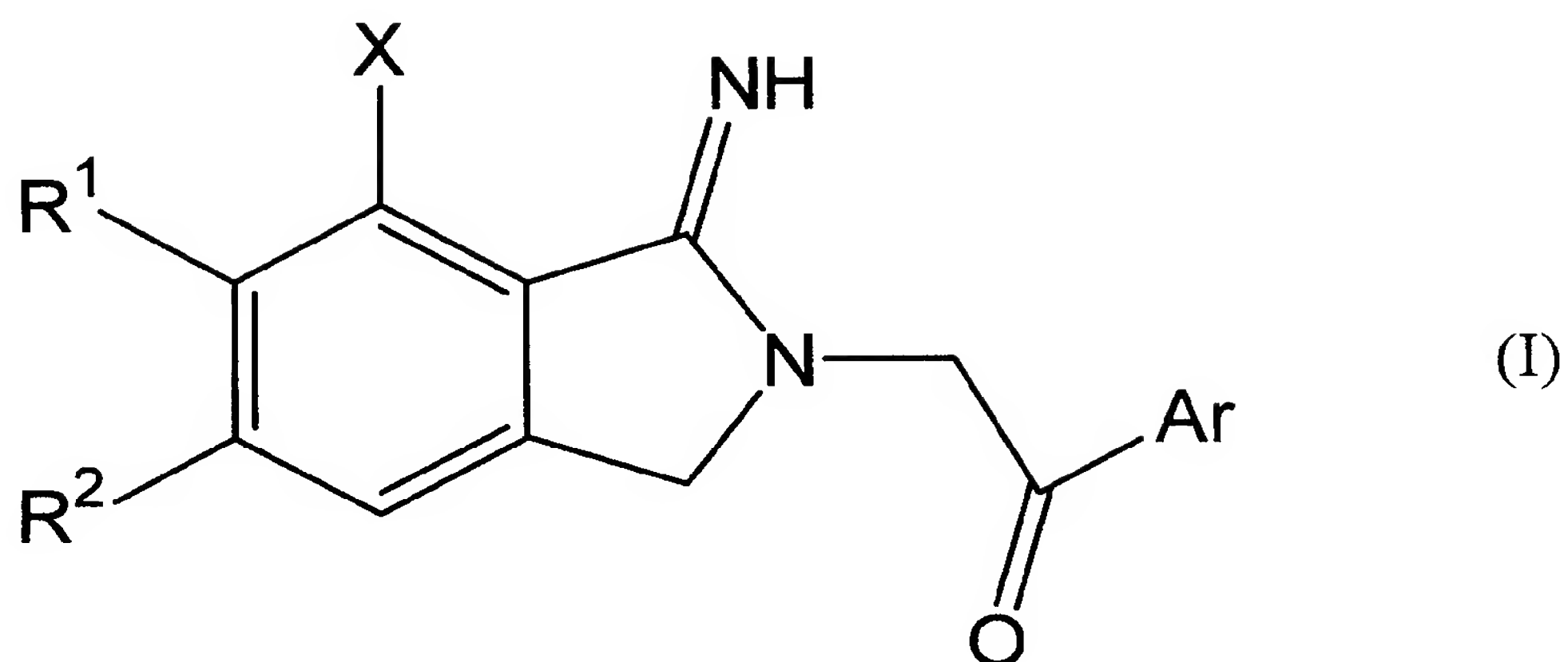
[0004] 一般式(I)で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩は、単独では安定性の高い化合物であるものの、固体状態では加湿・加温条件下における製剤添加物との共存により、液体状態ではpHの高い状態において図1に示すような反応により分解物が生じてしまうことがある。ベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩の安定性を向上させる方法としては、防湿包装を施す方法が考えられるが、この場合には、製造コストの上昇を招いてしまうという問題がある。

#### 課題を解決するための手段

[0005] そこで、本発明の発明者らは、かかる課題を解決するべく、鋭意検討した結果、意外にも、化学式(I)で表されるベンズアミジン誘導体に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及び過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質を添加することによって、ベンズアミジン誘導体を安定化させることができるという知見を得て、本発明を完成するに至った。本発明の目的は、加湿・加温条件下においても分解が生じにくい、ベンズアミジン誘導体を含有する組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法を提供することにある。即ち、本発明の組成物は、

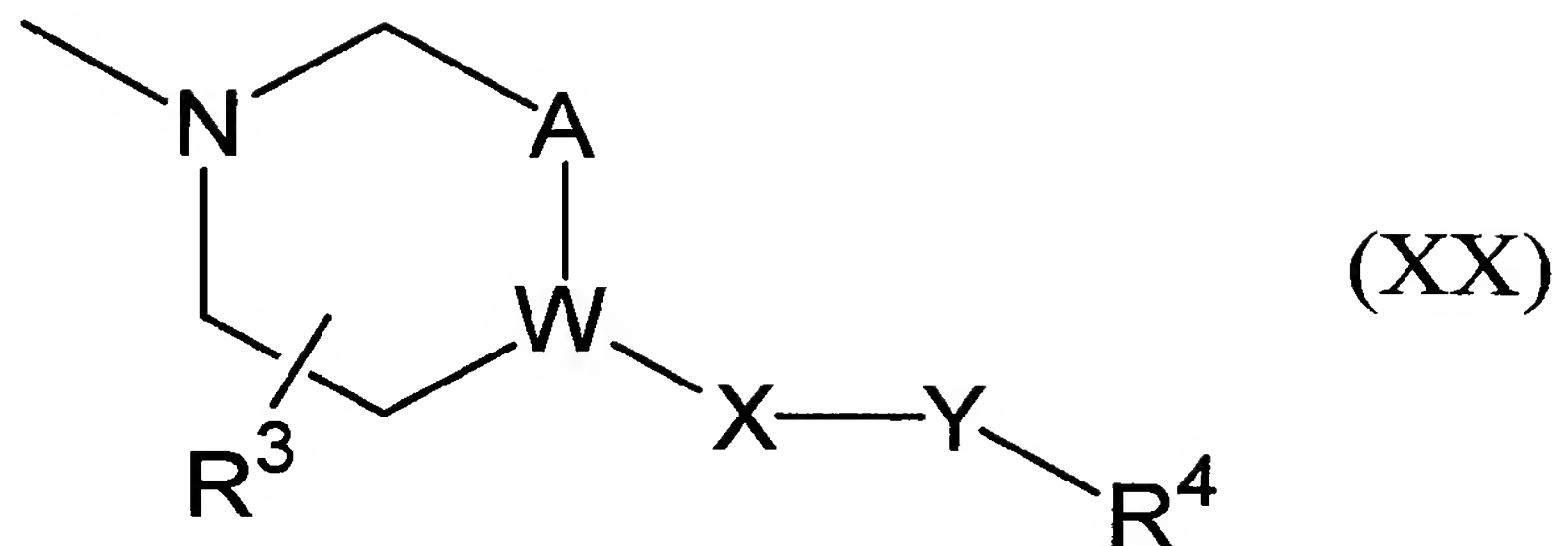
(1) 下記一般式(I)にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩と、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及び過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質と、を含有する組成物、

[0006] [化1]



[式(I) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれ同一あるいは相異なって、水素原子、メキシ基、エトキシ基を、 $X$ は水素原子あるいはハロゲン原子を示し、 $Ar$ は、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、 $t$ -ブチル基、モルホリニル基、又は下記の式(XX)で表される置換基から選ばれる1又は2以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を示し、

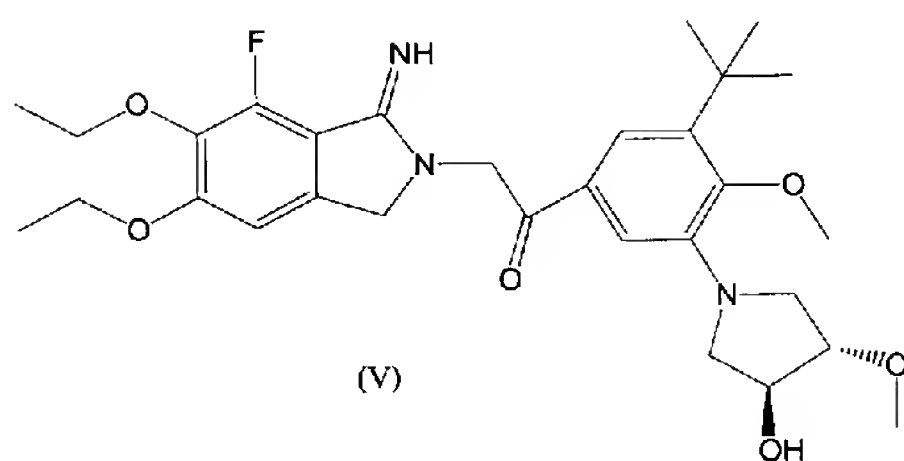
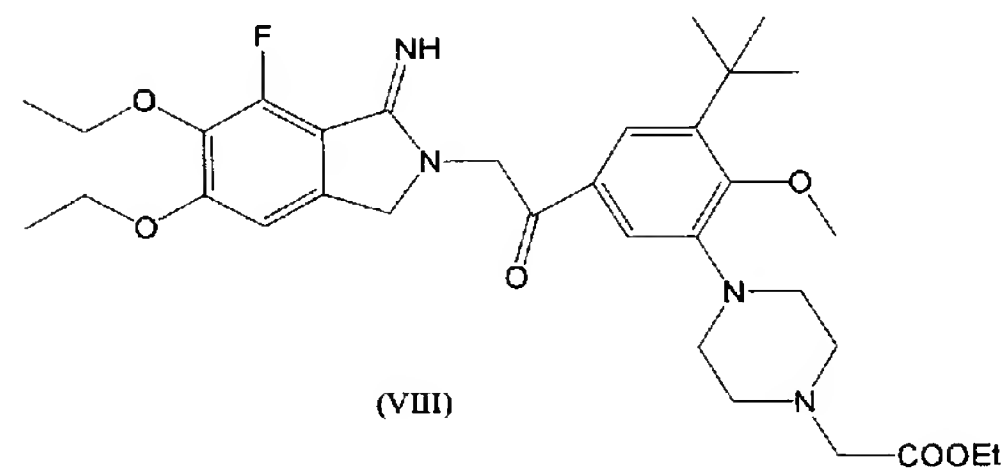
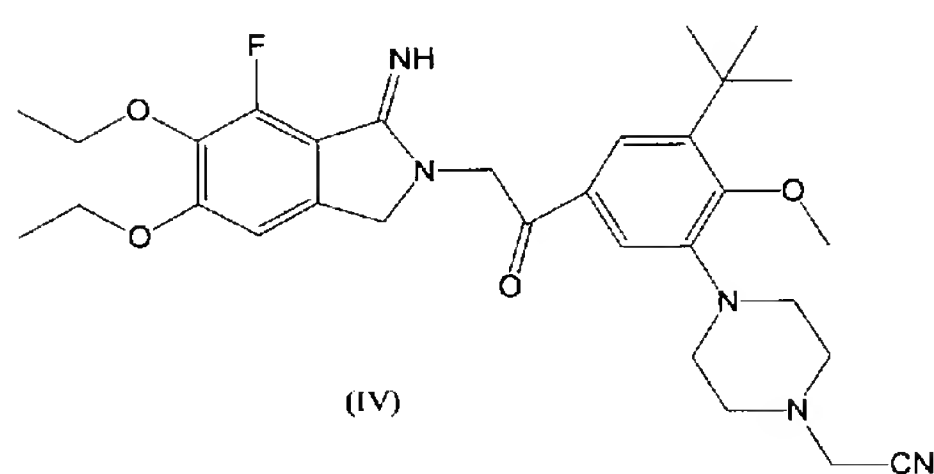
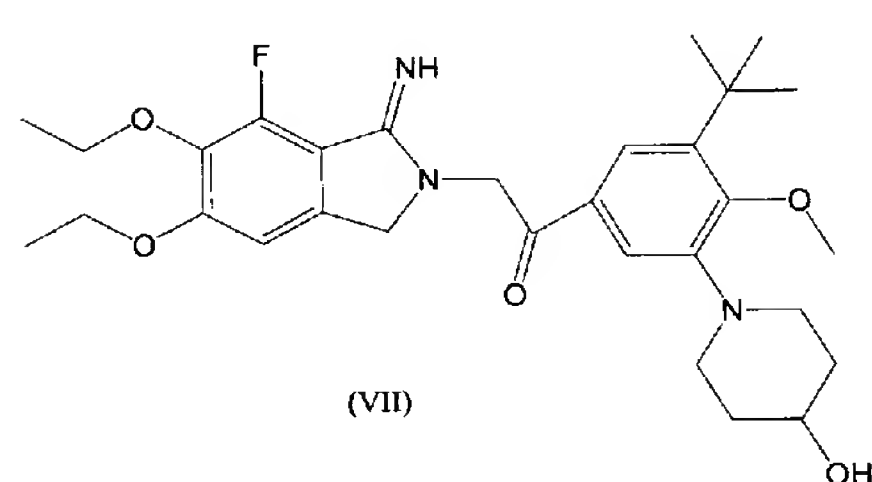
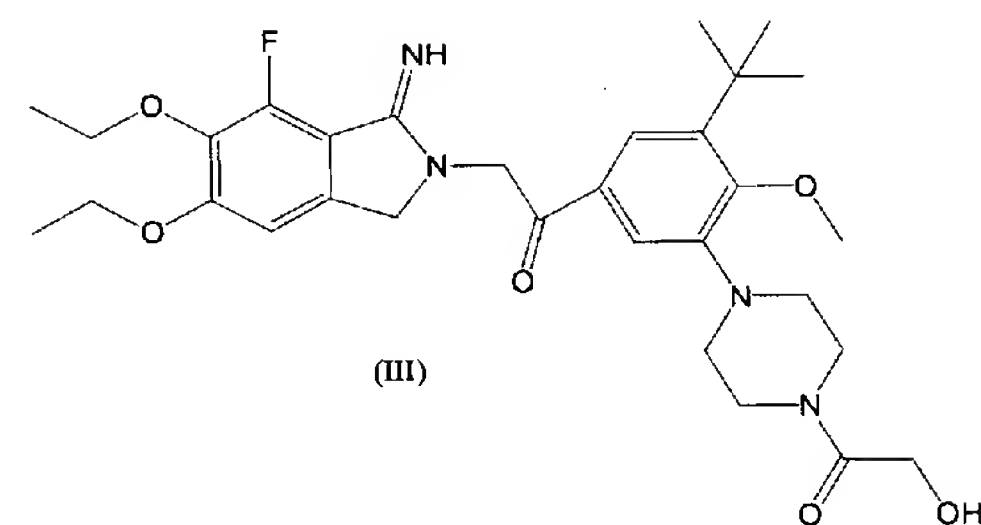
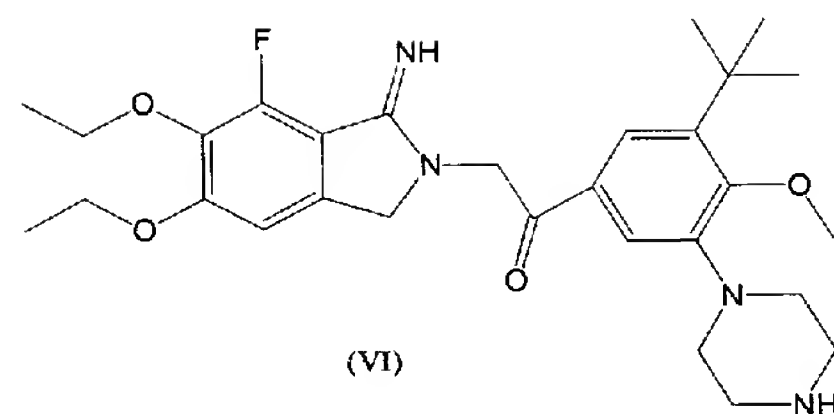
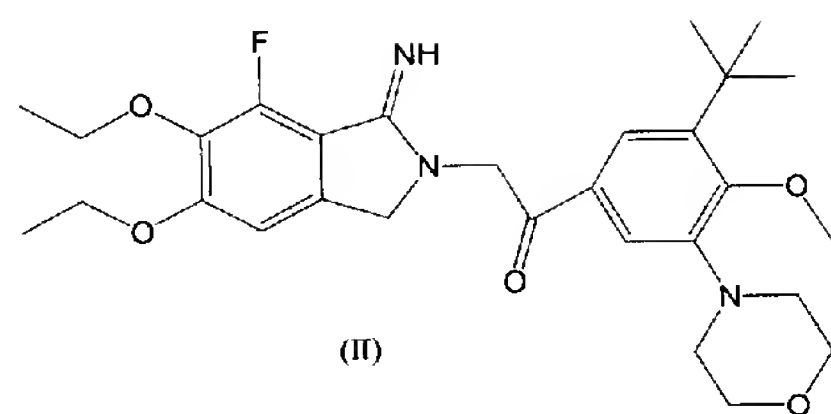
[0007] [化2]



式(XX)中、WはCH又は窒素原子を示し、AはCH<sub>2</sub>又は単結合を示し、R<sup>3</sup>は水素原子又はOR<sup>5</sup>を示し、XはCH<sub>2</sub>、酸素原子、単結合又はカルボニル基を示し、Yは単結合又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子、OR<sup>6</sup>、シアノ基又はCOOR<sup>7</sup>を示し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示す。]

(2) 前記R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がエトキシ基であり、前記Xがフッ素原子である(1)の組成物、  
 (3) 化学式(II)－(VIII)にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩と、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物及びアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の過塩素酸塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質と、を含有する組成物、

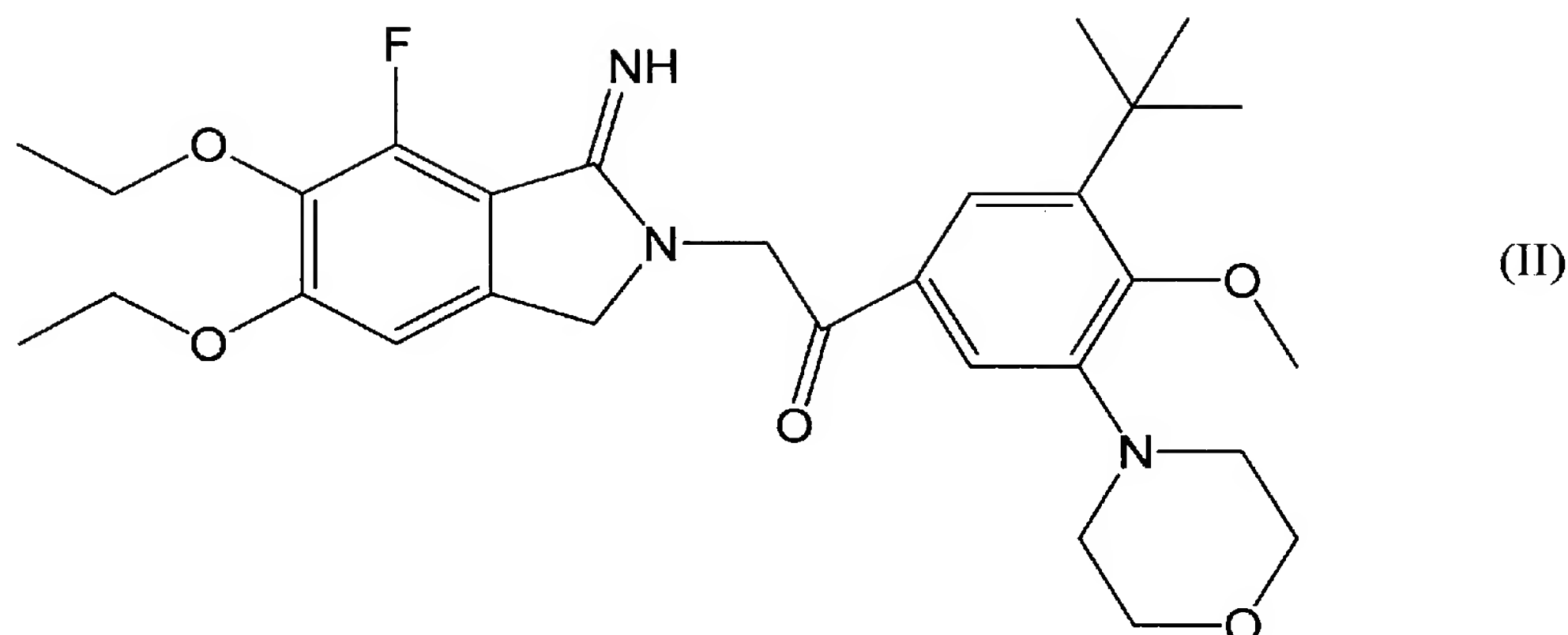
[0008] [化3]



(4) 前記ベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩1重量部に対する電解質の量が、0.5重量部乃至30重量部である、(1)乃至(3)のいずれかーに記載の組成物、

(5) 前記ベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩が、化学式(II)にて表されるベンズアミジン誘導体の臭化水素酸塩である、(3)の組成物、

[0009] [化4]



等に関する。

[0010] また、本発明のベンズアミジン誘導体の安定化方法は、

(6) 前記化学式(I)で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及びアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の過塩素酸塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質を添加する工程を含む、ベンズアミジン誘導体の安定化方法、

(7) 前記化学式(II)で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物及びアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の過塩素酸塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質を添加する工程を含む、ベンズアミジン誘導体の安定化方法、

(8) 前記ベンズアミジン誘導体1重量部に対する電解質の量が、0.5重量部乃至30重量部である、(6)又は(7)に記載の方法、  
等に関する。

### 発明の効果

[0011] 本発明のベンズアミジン誘導体含有組成物、及びベンズアミジン含有組成物の安定化方法は、以下のような効果を有する。すなわち、加湿条件下における分解反応を起こりにくくするため、安定性に優れたベンズアミジン誘導体製剤化が可能となり、



また、防湿包装が不要となるため、製造コストを低減することができる。

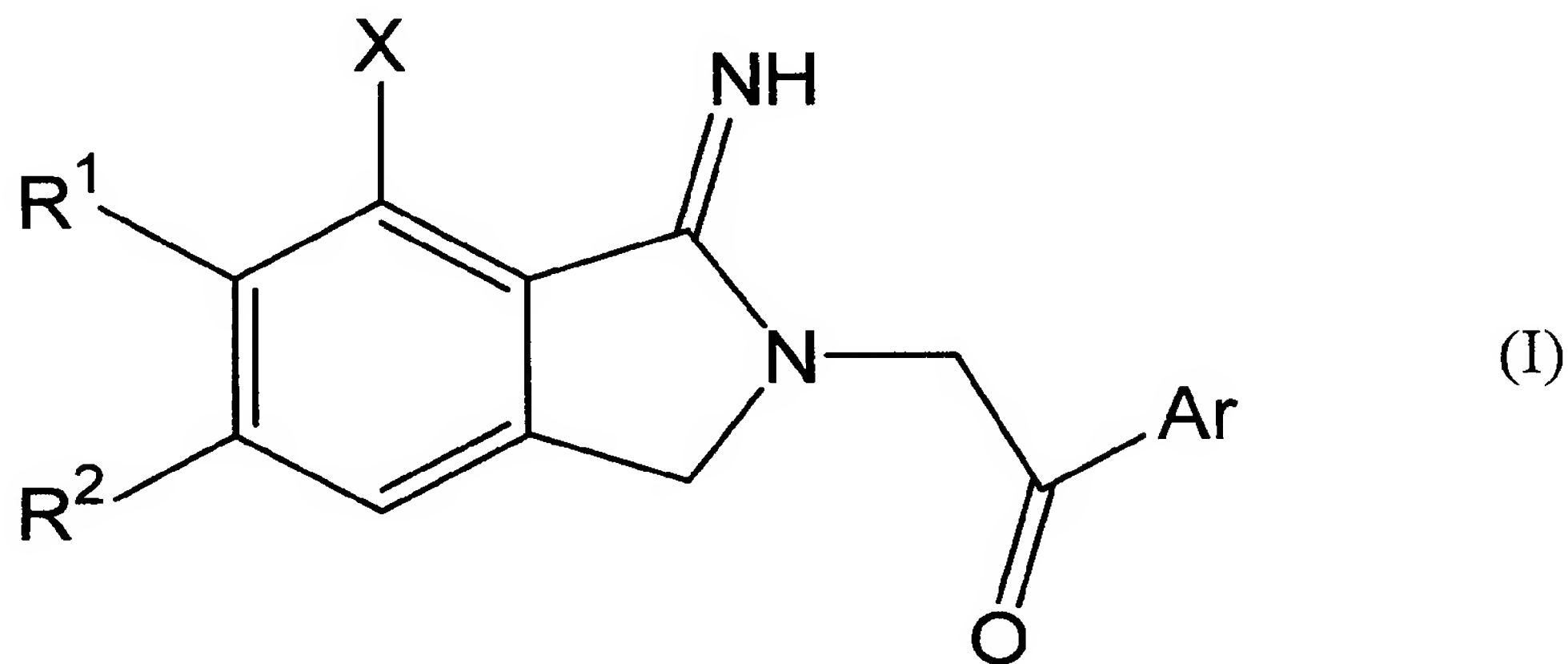
### 発明を実施するための最良の形態

[0012] 以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。

[0013] 本発明に係る組成物は、(1)ベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩と、(2)アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及び過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩からなる群から選択される少なくとも1種類の電解質と、を含有する。

[0014] 本発明において用いるベンズアミジン誘導体は、たとえば、国際公開WO02/085855号公報に記載された方法によって合成することができ、化学式(I)にて表されるベンズアミジン化合物が挙げられる。

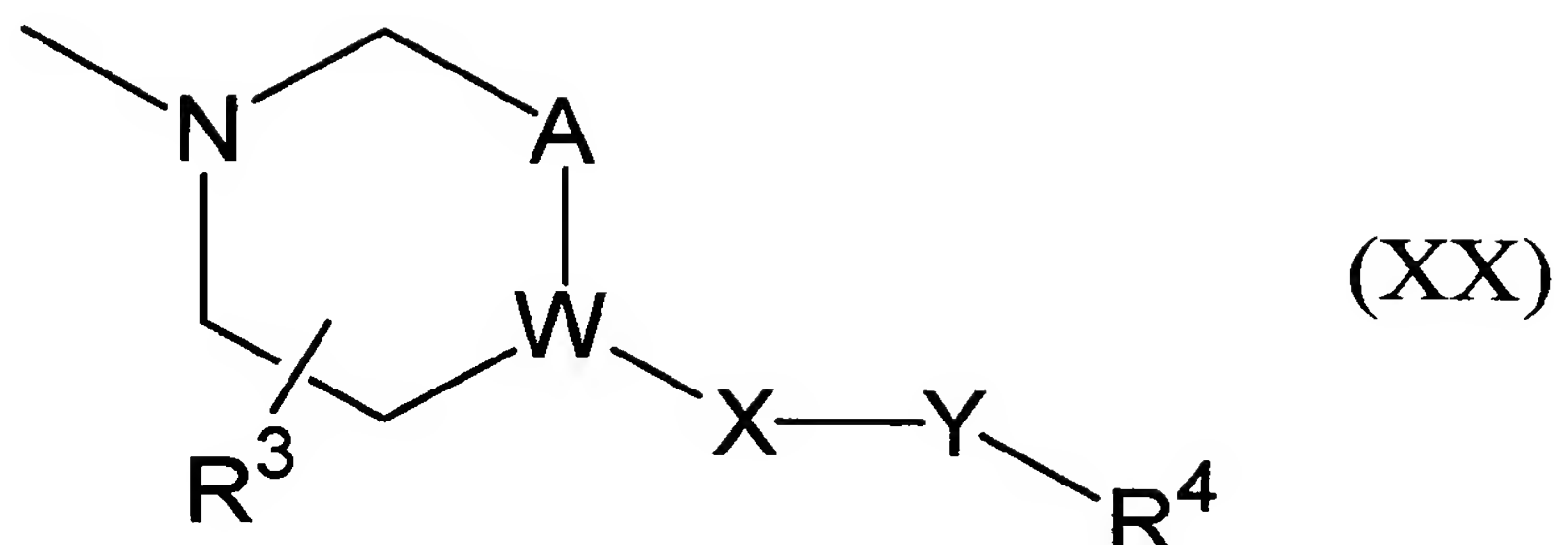
[0015] [化1]



[式(I)中、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれ同一あるいは相異なって、水素原子、メキシ基、エトキシ基を、Xは水素原子あるいはハロゲン原子を示し、Arは、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、*t*-ブチル基、モルホリニル基、又は下記の式(XX)で表される置換基から選ばれる1又は2以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を示

し、

[0016] [化2]



式(XX)中、WはCH又は窒素原子を示し、AはCH<sub>2</sub>又は単結合を示し、R<sup>3</sup>は水素原子又はOR<sup>5</sup>を示し、XはCH<sub>2</sub>、酸素原子、単結合又はカルボニル基を示し、Yは単結合又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子、OR<sup>6</sup>、シアノ基又はCOOR<sup>7</sup>を示し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示す。]

[0017] 本発明において用いる用語「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味し、好ましくはフッ素原子または塩素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。本発明において用いる用語「C<sub>1-4</sub>アルキル基」とは、炭素数が1〜4の直鎖状または分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

[0018] 本発明において用いる化学式(I)にて表されるベンズアミジン化合物としては、表1に示した化合物A-Gを用いるのが好ましく、それらの名称はそれぞれ以下のとおりである；

A: 1-(3-第三ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノフェニル)-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-エタノン、

B: 1-{3-第三ブチル-5-[4-(2-ヒドロキシアセチル)-ピペラジン-1-イル]4-メトキシ-フェニル}-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン、

C: (4-{3-第三ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-アセトニトリル、

D: 1-{3-第三ブチル-5-[(3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-ピロリジン-1-イル]-4-メトキシ-フェニル}-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン、

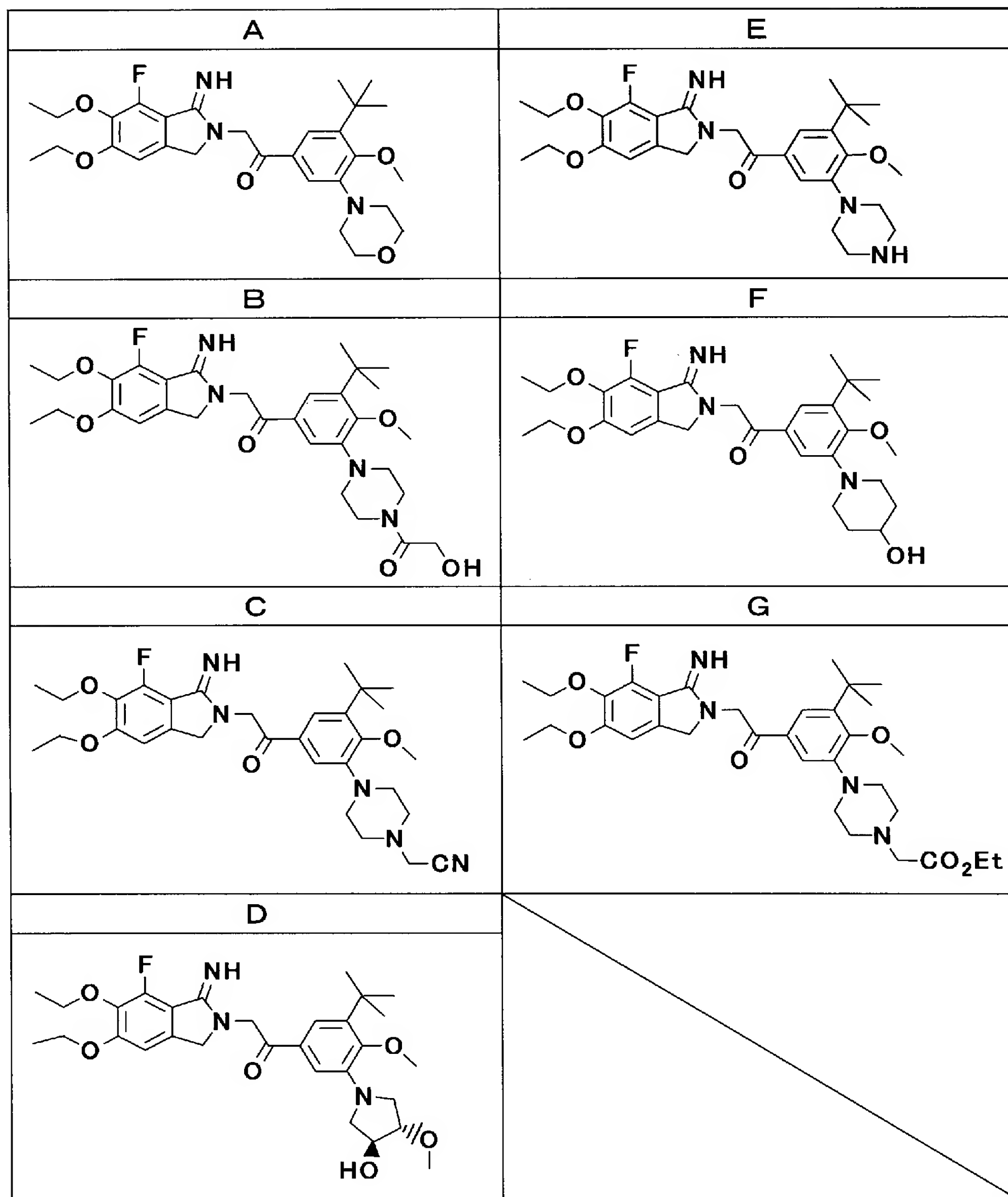
E: 1-(3-第三ブチル-4-メトキシ-5-ピペラジン-1-イル-フェニル)-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン、

F: 1-[3-第三ブチル-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-メトキシ-フェニル]-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン、

G: エチル (4-{3-第三ブチル-5-[2-(5,6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アセチル]-2-メトキシ-フェニル}-ピペラジン-1-イル)-アセテート、

である。これらのうちでも1-(3-第三ブチル-4-メトキシ-5-モルフォリノ-フェニル)-2-(5, 6-ジエトキシ-7-フルオロ-1-イミノ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタノン(表1中の化合物A)を用いるのが特に好ましく、その場合にはその臭化水素酸塩を用いるのが好ましい。

[0019] [表1]



[0020] 本発明において用いるベンズアミジン誘導体は、フリー体であっても、その薬理学上許容される塩であってもよい。ここで、本発明に係る「薬理学上許容される塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成するものであり、かつ、薬理学的に許容されるものであれば限定されないが、好適な例としては、ハロゲン化水素酸塩（たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（たとえば、硫酸塩、硝酸塩、過

塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等)、有機カルボン酸塩(たとえば、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等)、有機スルホン酸塩(たとえば、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等)、アミノ酸(たとえば、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)、四級アンモニウム塩、アルカリ金属塩(たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(たとえば、マグネシウム塩、カルシウム塩等)等が挙げられるが、このうちでも臭化水素塩を用いるのが最も好ましい。

[0021] 本発明において用いる電解質は、ハロゲン化物イオン又は過塩素酸イオンを含む塩であれば任意に用いることができ、たとえば、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又は過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩を用いるのが好ましく、より具体的には、 $\text{NaCl}$ 、 $\text{KCl}$ 、 $\text{MgCl}_2$ 、 $\text{CaCl}_2$ 、 $\text{KBr}$ 、 $\text{KI}$ を用いるのが好ましい。

[0022] 本発明において使用する電解質の量は、特に限定されず、ベンズアミジン誘導体の種類及び量、製剤の剤形、電解質の種類等によって適宜調節することができる。通常は、ベンズアミジン誘導体1重量部に対して、0.5〜30重量部程度がよく、好ましくは1〜20重量部程度、更に好ましくは1.5〜7.5重量部程度がよい。

[0023] 本発明のベンズアミジン誘導体含有組成物を製剤化する際の剤形は、特に限定されることなく任意の剤形とすることができ、たとえば、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤等とすることができる。また、製剤化する際には、通常の製剤化工程において使用される賦形剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、香料等の添加剤を含んでいてもよい。

[0024] 本発明において用いるベンズアミジン誘導体の一回投与量は、特に限定されず、剤形、疾患、症状、年齢、体重、性別等によって適宜調節することができるが、通常は0.1mg〜500mg程度がよく、好ましくは0.5mg〜200mg、より好ましくは1mg〜100mg程度がよい。

[0025] また、本発明では、前記化学式(I)で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及び過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質を添加する工程、を含む、ベンズアミジン誘導体の安定化方法

を提供する。

[0026] 本発明を以下の試験例および実施例によってさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれに限定されるものではない。本発明の記載に基づき、種々の変更、修飾が当業者には可能であり、これらの変更、修飾も本発明に包含される。

[0027] (錠剤安定性試験)

本発明のベンズアミジン誘導体含有組成物の製剤安定性試験を行った。本錠剤安定性試験は、実施例1及び実施例2で得られた錠剤を60℃、相対湿度75%(60℃/75%R. H.)にて1週間保存した後における分解物(degradant)の量をHPLCで分析し、冷所保存した対照群と比較することによって行った。化合物Aを1mg含有する錠剤の試験結果を表2に、10mg含有する錠剤の試験結果を表3にそれぞれ示す。

[0028] [表2]

1mgT storage for 1W	Without NaCl		With NaCl	
	Water content (%)	Degradant (%)	Water content (%)	Degradant (%)
冷所保存	0.43	0.16	0.84	0.13
60℃/75%R. H.	1.27	11.34	5.19	2.85

[0029] [表3]

10mgT storage for 1W	Without NaCl		With NaCl	
	Water content (%)	Degradant (%)	Water content (%)	Degradant (%)
冷所保存	0.10	0.09	0.77	0.08
60℃/75%R. H.	0.89	1.30	6.46	0.73

[0030] 表2及び表3より明らかなように、加温・加湿条件下において、本発明のベンズアミ

ジン誘導体含有組成物は、1mg錠及び10mg錠ともに、NaClを添加しない場合に比べて不純物量の増加が抑えられた。

[0031] (顆粒剤安定性試験)

次に、本発明のベンズアミジン誘導体含有組成物の顆粒剤安定性試験結果を示す。本試験では、実施例3-7で得られた顆粒剤を60℃、相対湿度75%にて42時間保存した後における分解物の量を対照群と比較した。結果を表4に示す。

[0032] [表4]

60℃/75%RH open for 42hrs		
Ex	Sample	degradant (%)
—	Reference	2.41
3	NaCl	1.49
4	KCl	1.74
5	KBr	1.09
6	KI	1.07
7	NaClO <sub>4</sub>	1.01

[0033] 表4より明らかなように、本発明のベンズアミジン誘導体含有組成物の顆粒剤は、いずれも電解質を添加しないreferenceに比べると分解物の量は低くなっており、塩の添加による安定化効果が認められた。

[0034] (凍結乾燥粉体安定性試験)

以下には、本発明のベンズアミジン誘導体含有組成物の凍結乾燥粉体安定性試験結果を示す。本試験では、実施例8-23で得られた凍結乾燥粉体を60℃、相対湿度75%にて60時間保存した後における分解物の量を対照群と比較した。結果を表5に示す。

[0035] [表5]



実施例	化合物	電解質	分解物(%)	実施例	化合物	電解質	分解物(%)
対照	B	—	14.4	対照	E	—	22.6
8		NaClO <sub>4</sub>	6.0	1 6		NaCl	22.0
9		KBr	10.6	1 7		NaClO <sub>4</sub>	8.3
対照	C	—	13.4	1 8		KBr	14.4
1 0		NaClO <sub>4</sub>	<7	1 9		NaCl	8.5
1 1		KBr	<7	2 0		NaClO <sub>4</sub>	5.8
対照	D	—	12.0	2 1		KBr	14.5
1 2		NaClO <sub>4</sub>	5.8	対照	G	—	25.6
1 3		KBr	8.6	2 2		NaClO <sub>4</sub>	10.5
対照	F	—	9.5	2 3		KBr	17.7
1 4		NaClO <sub>4</sub>	4.6				
1 5		KBr	6.9				

[0036] 表5より明らかなように、いずれのベンズアミジン誘導体においても、電解質の添加により、電解質を添加しない対照に比べると分解物の量が低くなっており、電解質の添加による安定化効果が認められた。

[0037] (実施例)

以下に、本発明に係るベンズアミジン誘導体含有組成物の実施例として、表1に列挙した化合物を用いたもの具体例を示すが、特許請求の範囲がこれらに限定されるものではない。

[0038] (実施例1)

以下の手順に従い、化合物Aを含有する錠剤を作製した。

(1) 化合物A 1g、乳糖 (DMV Japan社製) 117g、低置換度ハイドロキシプロピルセルロース (単に、「L-HPC」と称する場合もある: 信越化学製) 7.5g、ハイドロキシプロピルメチルセルロース (単に「HPMC」と称する場合もある: 信越化学製) 4.5gを1リキサーに入れ、攪拌混合した。

(2) 続いて、攪拌しながら、NaCl (和光純薬製) 4.5gを溶解させた精製水を適量加え、造粒した。

(3) 乾燥機にて造粒顆粒を60℃で5時間乾燥した。

(4) これに結晶セルロース (旭化成製) 15g、ステアリン酸マグネシウム (Mallinckrodt社製) 0.75gを加え、ビニル袋内で混合した。



(5) 本粉体を単発式打錠機にて打錠し、1錠(150mg)中に化合物Aを1mg含有する錠剤径6.5mmの錠剤を得た。

[0039] (実施例2)

化合物Aの添加量を変えて、実施例1とほぼ同様の手順により、1錠(150mg)中に化合物Aを10mg含有する錠剤を得た。

[0040] (実施例3)

(1) 化合物A 0.25g、乳糖(DMV Japan社製) 27g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学製) 1.5g、HPMC(信越化学製) 0.9gをミキサー(錠剤粉碎機)に入れ、攪拌混合した。

(2) (1)で製した粉体を940mgとNaCl(和光純薬製)を64mg量り乳鉢を用いて混合し、さらに精製水を適量加えて造粒した。

(3) 乾燥機にて造粒顆粒を60℃で5時間乾燥し、化合物A及びNaClを含有する顆粒剤を得た。

[0041] (実施例4-7)

電解質としてNaClに代えて各々KCl、KBr、KI、 $\text{NaClO}_4$ を用い、実施例3と同様の手順により化合物Aを含有する顆粒剤を得た。

[0042] (実施例8)

以下の手順に従い、化合物Bを含有する凍結乾燥粉体を作製した。

(1) フィルター付マイクロプレート上に、化合物Bを0.05mg含むメタノール水溶液(体積比は $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}=3:7$ )を0.05ml、Placebo成分(成分比:乳糖/L-HPC/HPMC=92/5/3)を4mg含む水懸濁液0.05ml、及び $\text{NaClO}_4$ を0.252mg含む水溶液0.025mlを滴下した。

(2) プレートミキサーで攪拌した後、-40℃で、フリーザーにて3時間凍結させた。

(3) 約24時間凍結乾燥を行い、マイクロプレート上に凍結乾燥粉体を得た。

[0043] (実施例9)

電解質として、 $\text{NaClO}_4$ に変えてKBrを用い、実施例8と同様の手順により、化合物Bを0.05mg、Placebo成分を4mg、及びKBrを0.21mg含有する凍結乾燥粉体を得た。

[0044] (実施例10-23)

実施例8と同様の手順により、化合物C-Gを含有する凍結乾燥粉体を作製した。実施例8-23で得られた凍結乾燥粉体中の電解質の添加量を表6にまとめた。また、それぞれの化合物について、電解質を含有しない凍結乾燥粉体も実施例8と同様の手順により作製して対照として作製した。

[0045] [表6]

実施例	化合物	電解質	添加量(mg)	実施例	化合物	電解質	添加量(mg)
8	B	NaClO <sub>4</sub>	0.252	1 6	E	NaCl	0.105
9		KBr	0.210	1 7		NaClO <sub>4</sub>	0.252
1 0	C	NaClO <sub>4</sub>	0.252	1 8		KBr	0.210
1 1		KBr	0.210	1 9		NaCl	0.210
1 2	D	NaClO <sub>4</sub>	0.252	2 0		NaClO <sub>4</sub>	0.504
1 3		KBr	0.210	2 1		KBr	0.420
1 4	F	NaClO <sub>4</sub>	0.252	2 2	G	NaClO <sub>4</sub>	0.252
1 5		KBr	0.210	2 3		KBr	0.210

## 産業上の利用可能性

[0046] 本発明のベンズアミジン誘導体含有組成物、及びベンズアミジン含有組成物の安定化方法は、以下のような効果を有する。加湿条件下における分解反応を起こりにくくするため、安定性に優れたベンズアミジン誘導体製剤化が可能となり、また、防湿包装が不要となるため、製造コストを低減することができる。

## 図面の簡単な説明

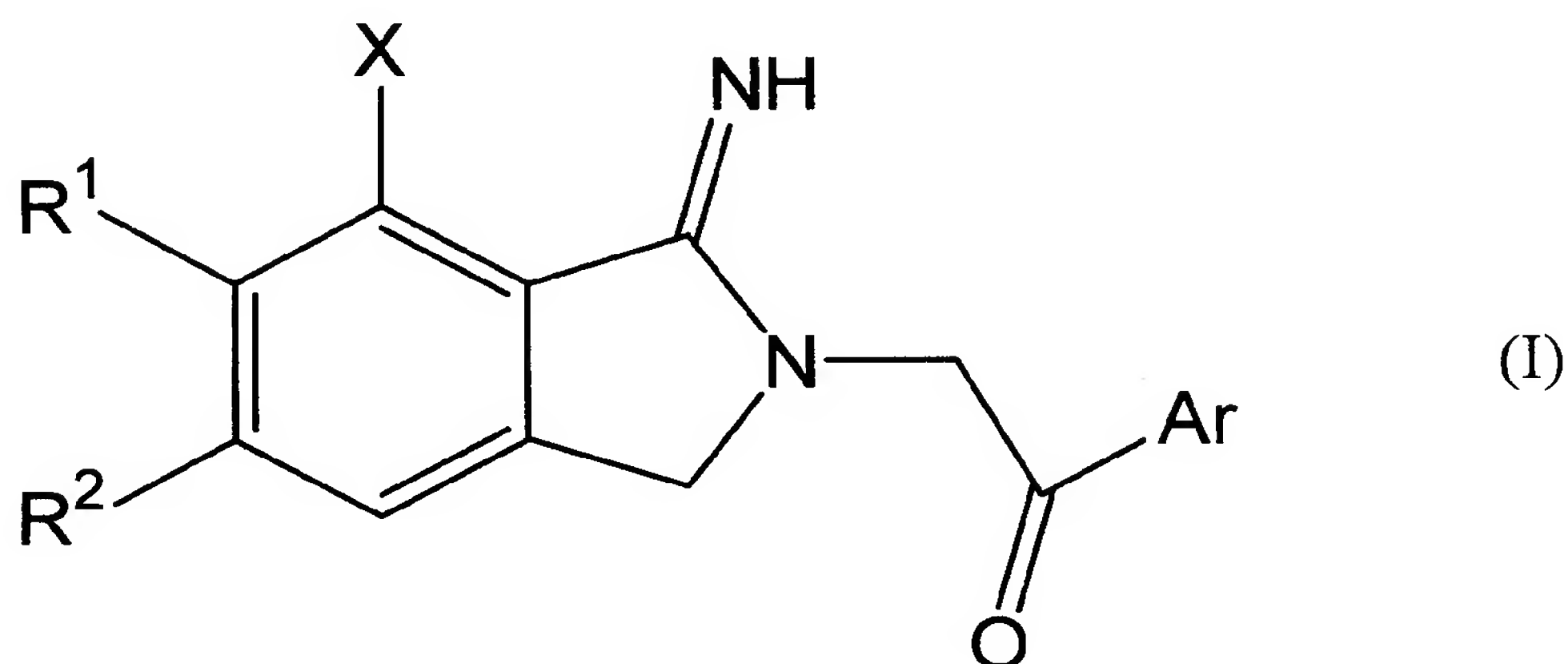
[0047] [図1]ベンズアミジン誘導体の分解を表す図である。

## 請求の範囲

[1] 下記一般式(I)にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩と、

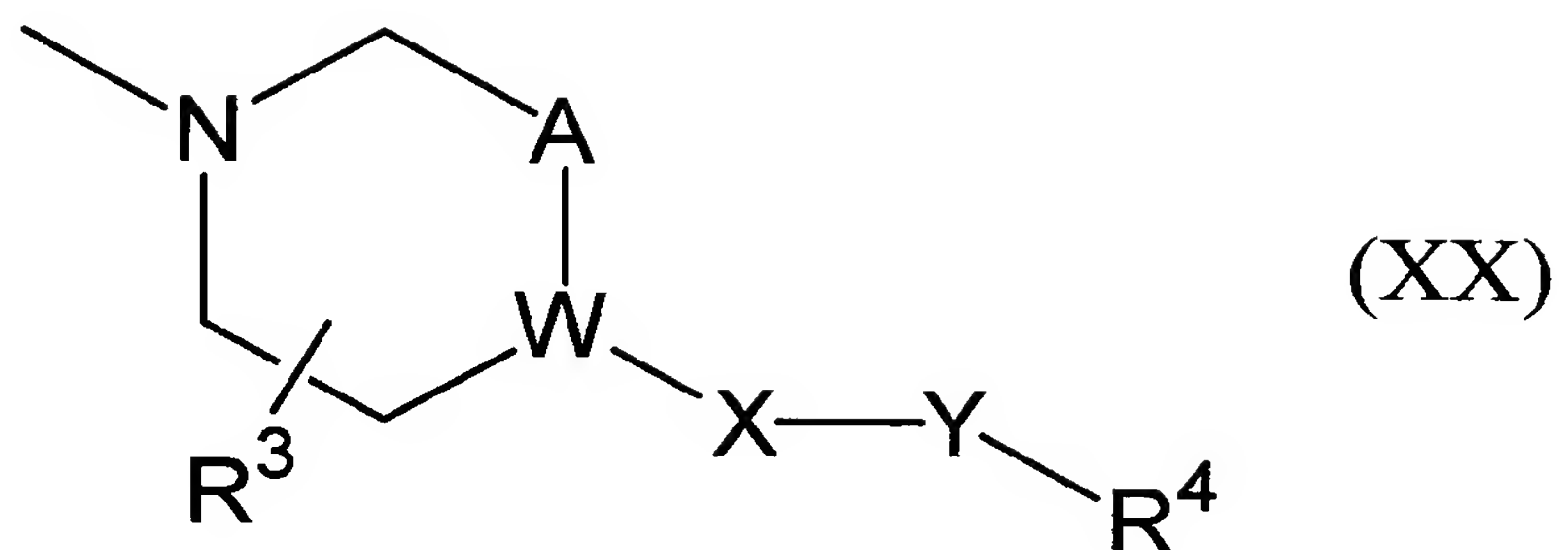
アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及び過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質と、  
を含有する組成物。

[化1]



[式(I)中、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれ同一あるいは相異なって、水素原子、メキシ基、エトキシ基を、 $X$ は水素原子あるいはハロゲン原子を示し、 $Ar$ は、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、 $t$ -ブチル基、モルホリニル基、又は下記の式(XX)で表される置換基から選ばれる1又は2以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を示し、

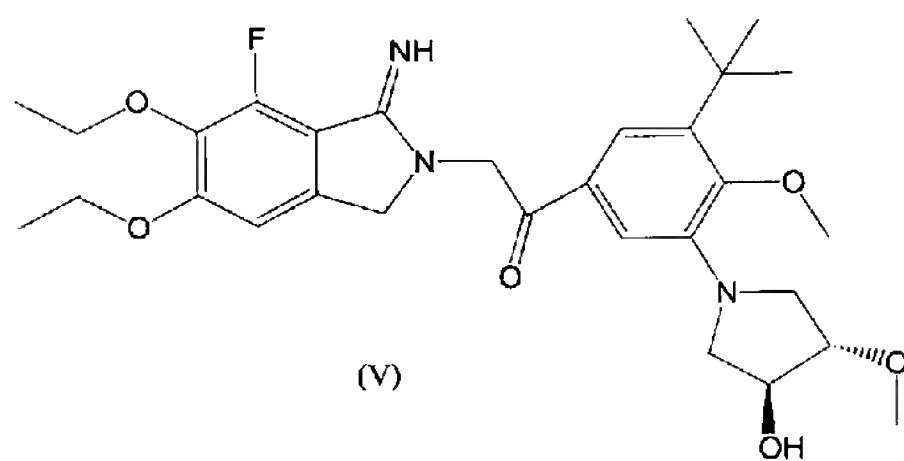
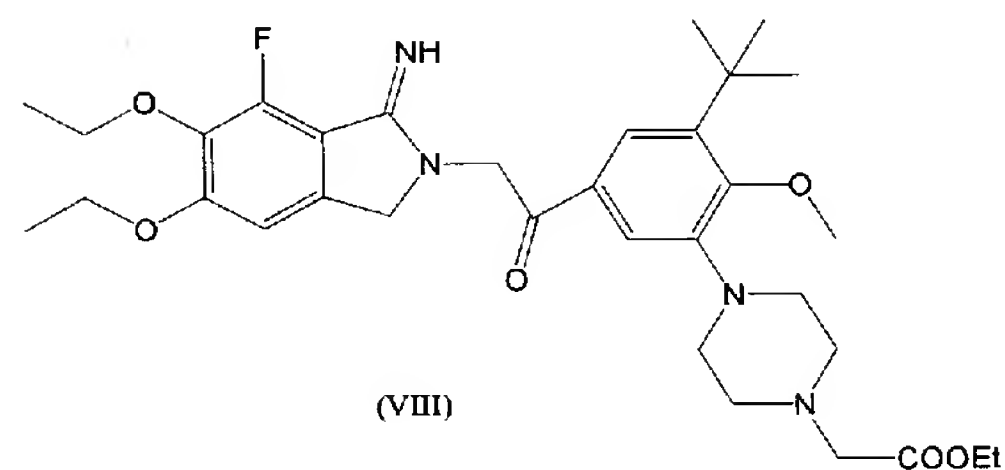
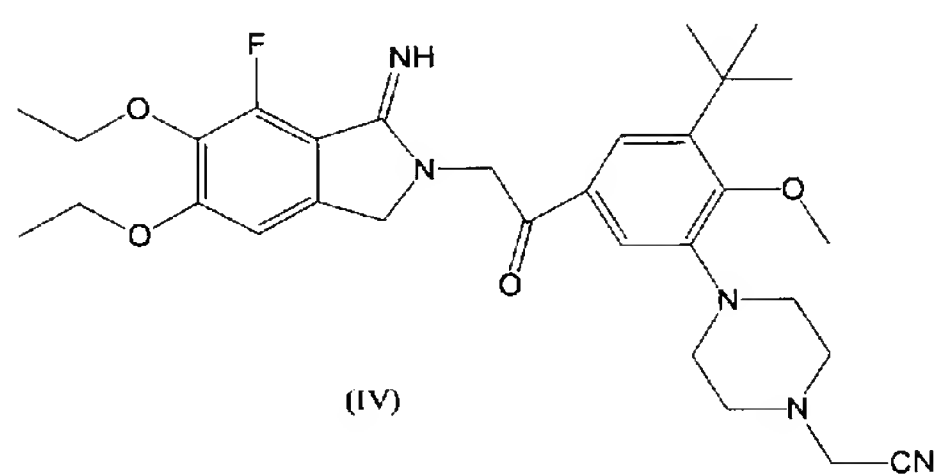
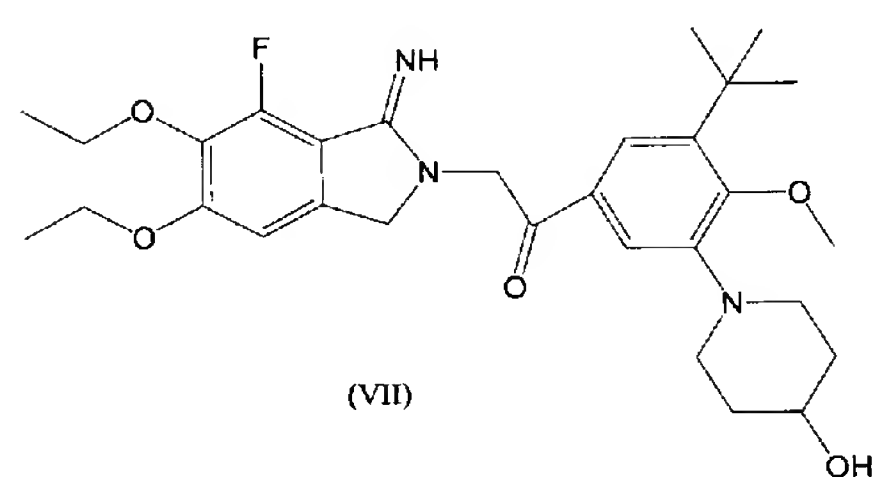
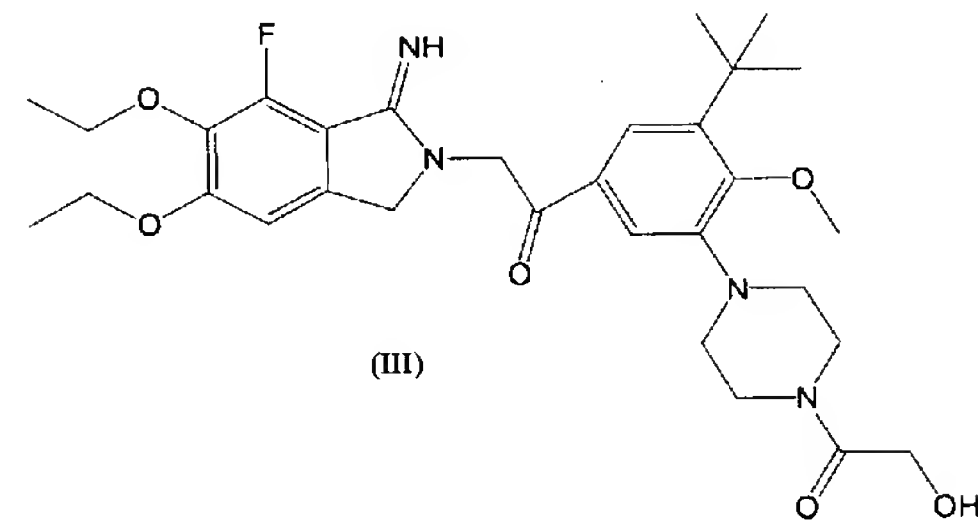
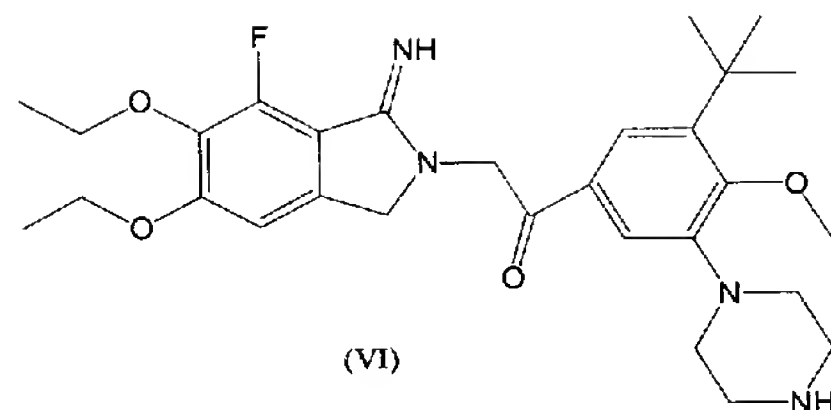
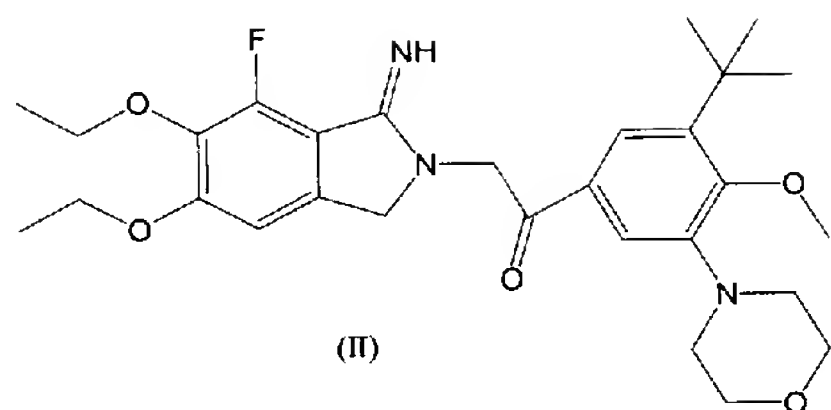
[化2]



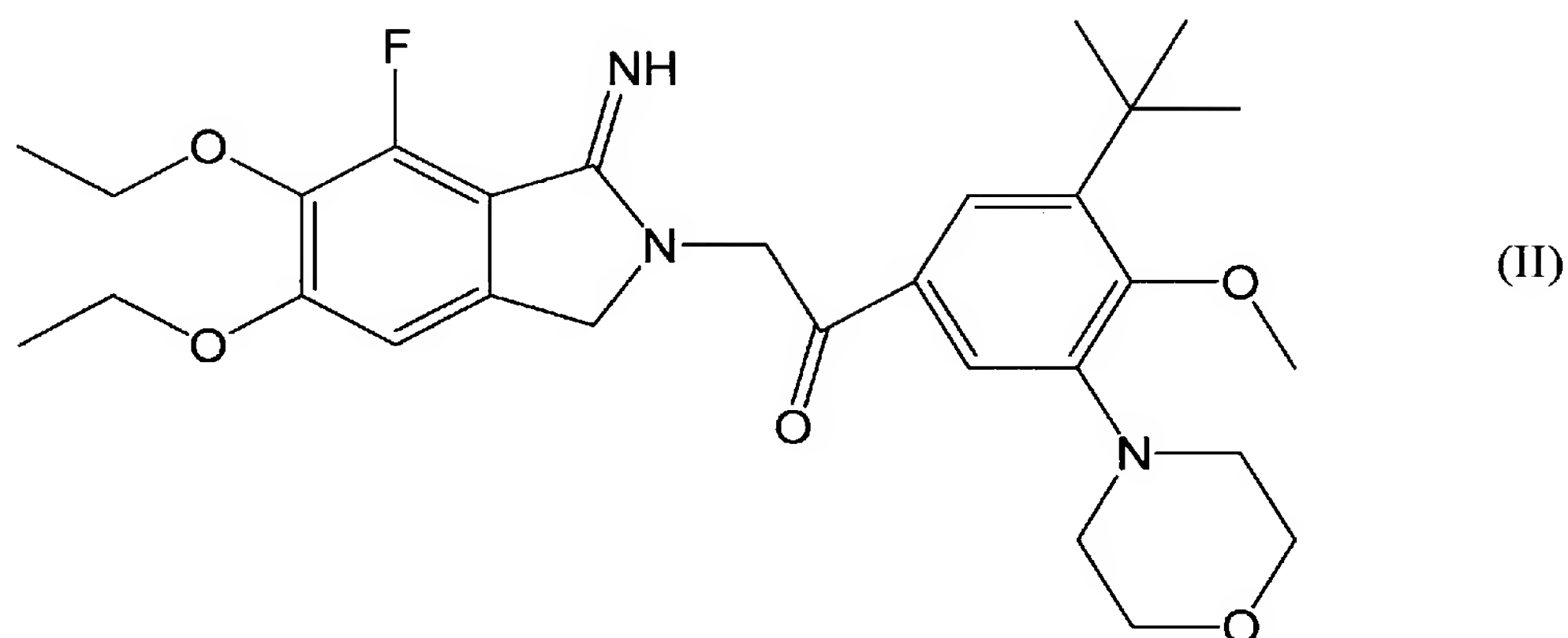
式(XX)中、WはCH又は窒素原子を示し、AはCH<sub>2</sub>又は単結合を示し、R<sup>3</sup>は水素原子又はOR<sup>5</sup>を示し、XはCH<sub>2</sub>、酸素原子、単結合又はカルボニル基を示し、Yは単結合又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子、OR<sup>6</sup>、シアノ基又はCOOR<sup>7</sup>を示し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示す。]

- [2] 前記R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がエトキシ基であり、前記Xがフッ素原子である、請求項1に記載の組成物。
- [3] (II)－(VIII)のいずれかの化学式にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理學上許容される塩と、
- アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及び過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質と、
- を含有する組成物。

[化3]

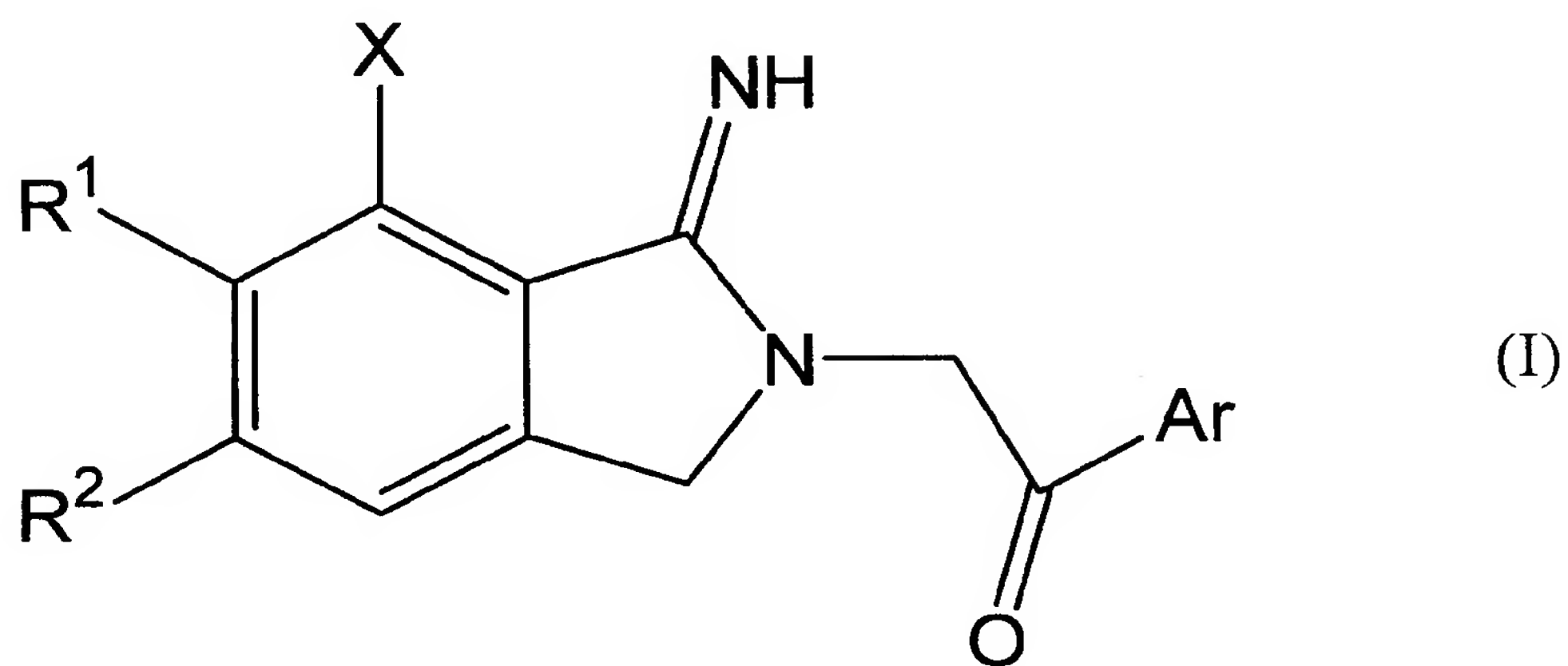


- [4] 前記ベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩1重量部に対する電解質の量が、0.5重量部乃至30重量部である、請求項1乃至請求項3のいずれか1項に記載の組成物。
- [5] 前記ベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩が、下記化学式(II)にて表されるベンズアミジン誘導体の臭化水素酸塩である、請求項3に記載の組成物。
- [化4]



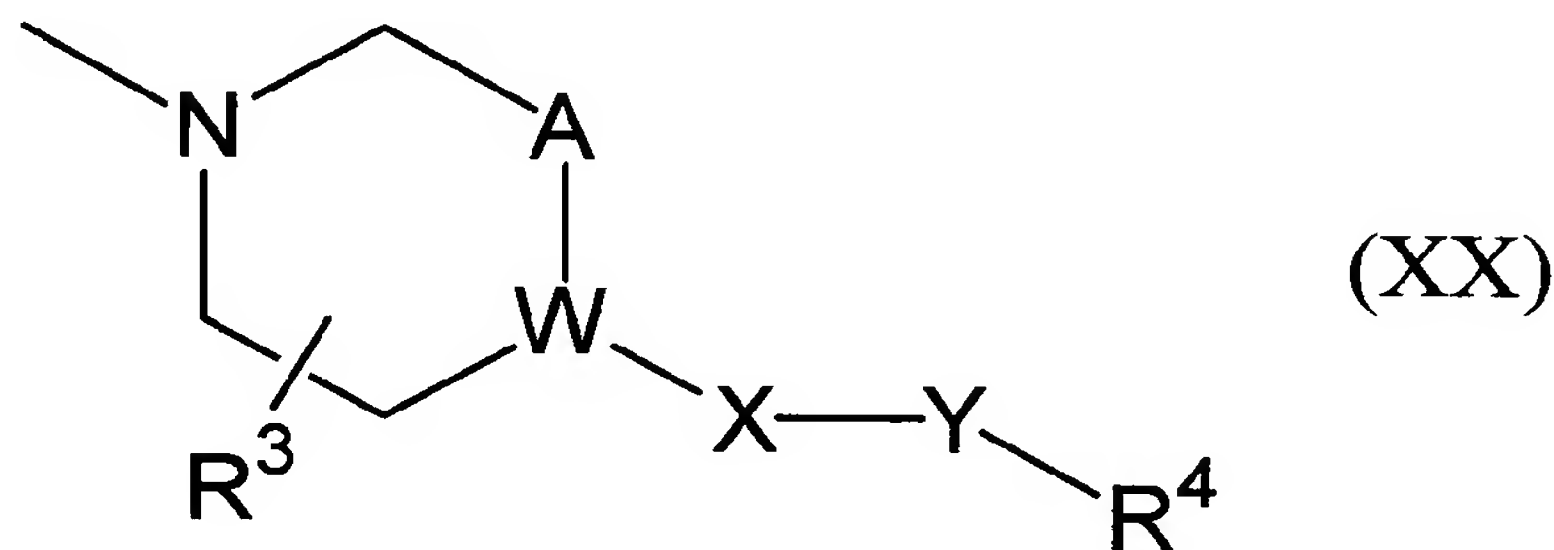
- [6] 化学式(I)で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及び過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質を添加する工程、  
を含む、ベンズアミジン誘導体の安定化方法。

[化1]



[式(I) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれ同一あるいは相異なって、水素原子、メキシ基、エトキシ基を、 $X$ は水素原子あるいはハロゲン原子を示し、 $Ar$ は、メチル基、エチル基、メキシ基、エトキシ基、 $t$ -ブチル基、モルホリニル基、又は下記の式(XX)で表される置換基から選ばれる1又は2以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基を示し、

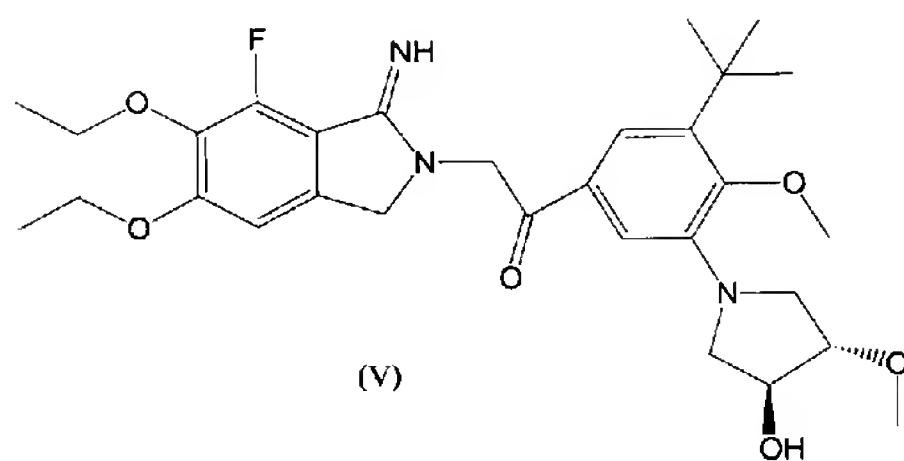
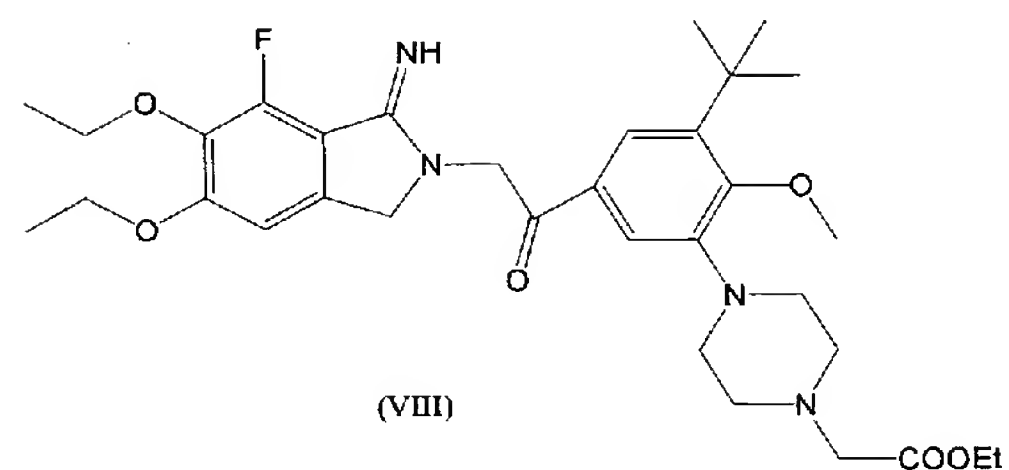
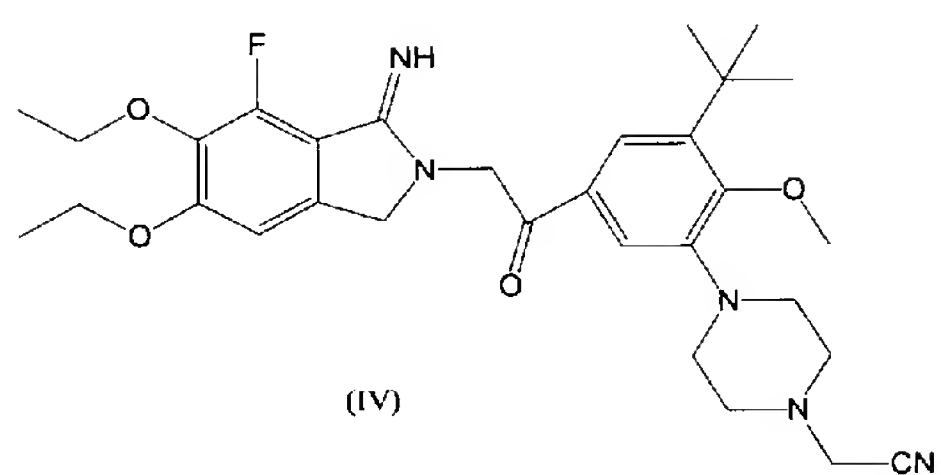
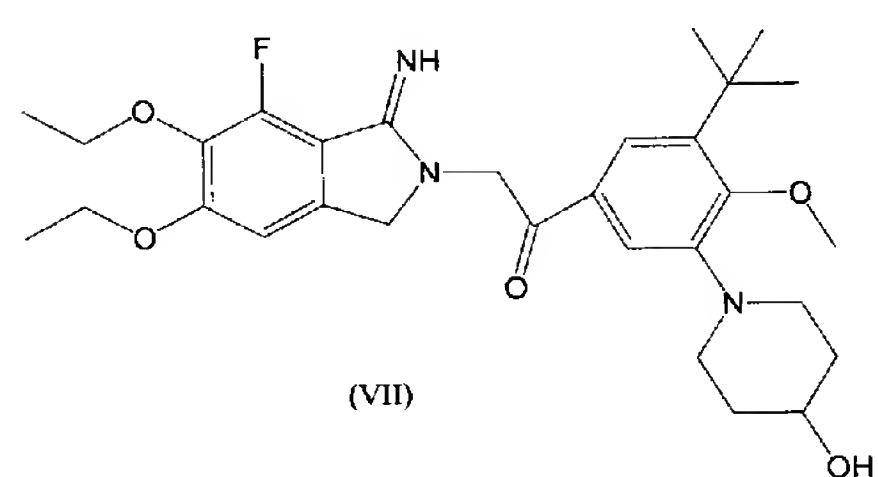
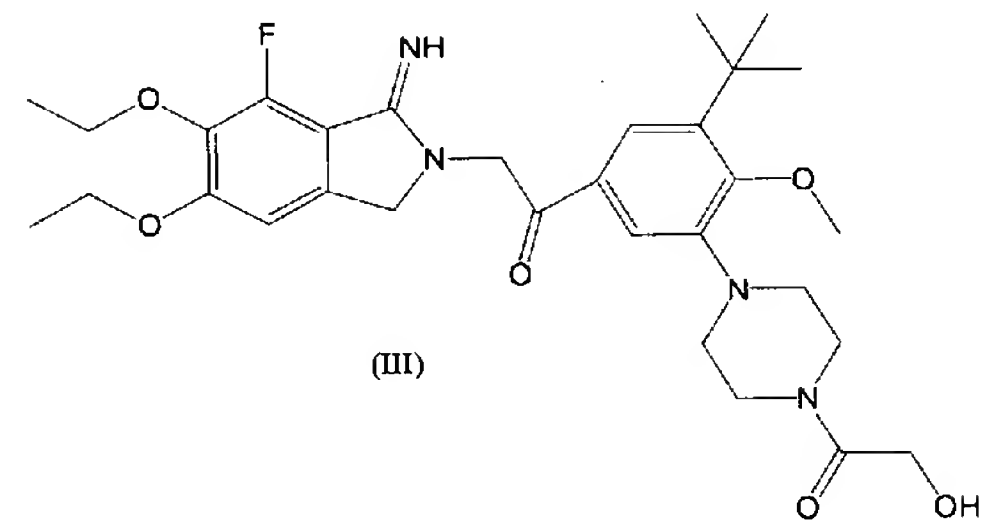
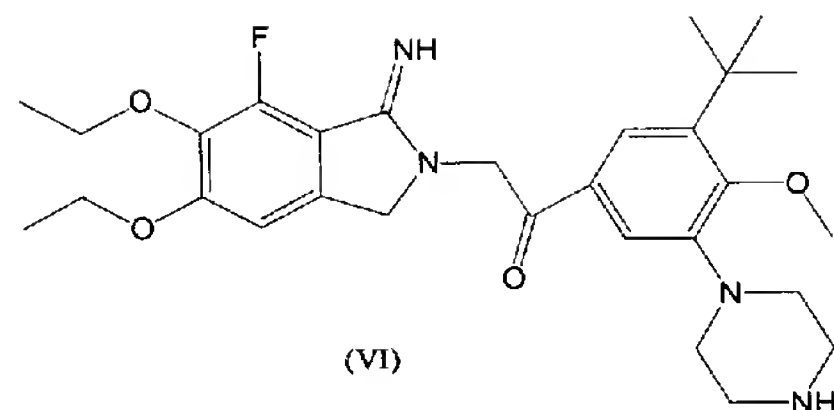
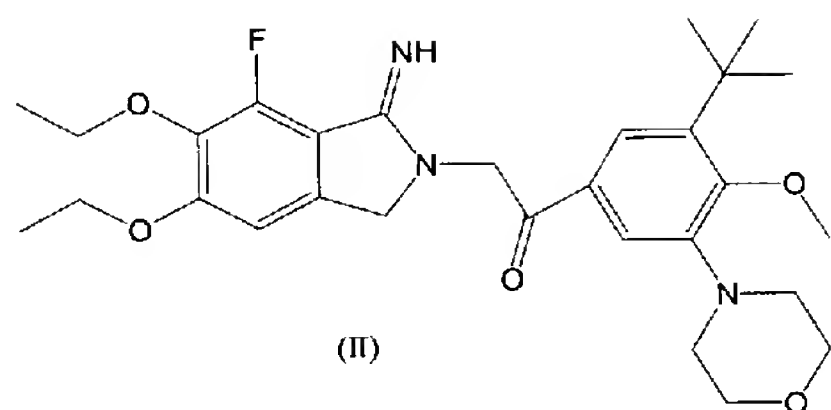
[化2]



式(XX) 中、 $W$ は $CH$ 又は窒素原子を示し、 $A$ は $CH_2$ 又は単結合を示し、 $R^3$ は水素原子又は $OR^5$ を示し、 $X$ は $CH_2$ 、酸素原子、単結合又はカルボニル基を示し、 $Y$ は単結合又は $C_{1-4}$ アルキル基を示し、 $R^4$ は水素原子、 $OR^6$ 、シアノ基又は $COOR^7$ を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示す。]

- [7] (II)－(VIII)のいずれかの化学式で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理學上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩及び過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩からなる群から選択される少なくとも1種の電解質を添加する工程、を含む、ベンズアミジン誘導体の安定化方法。

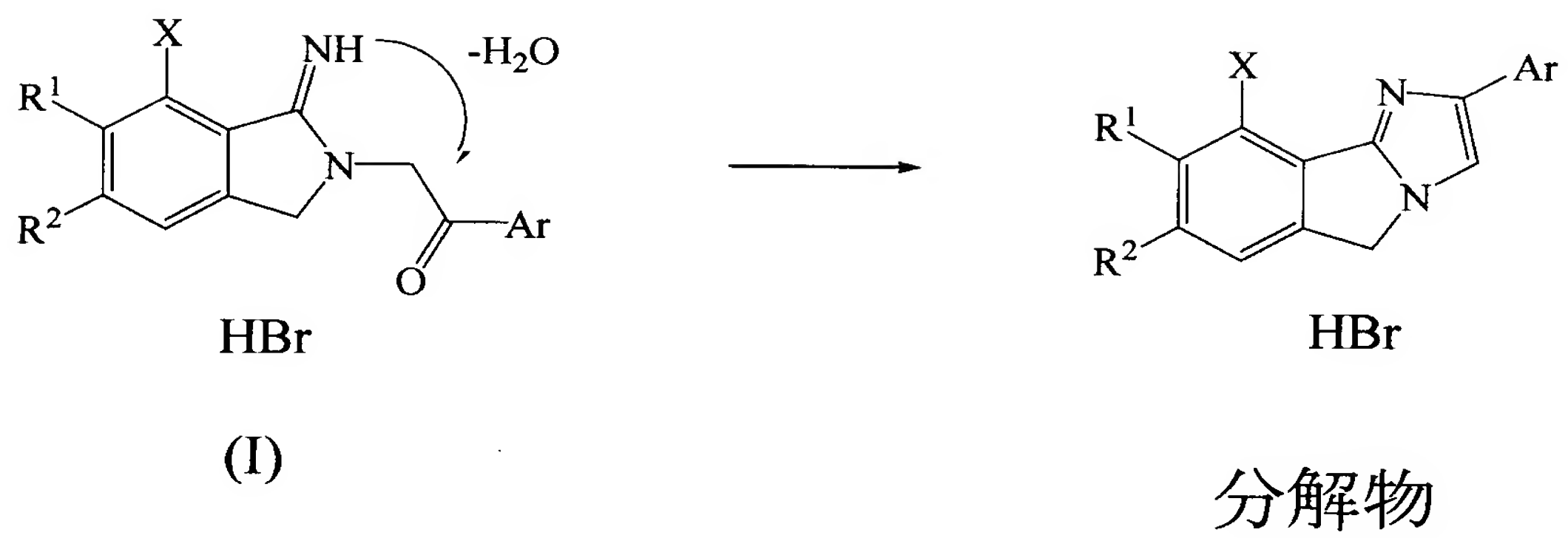
[化3]



[8] 前記ベンズアミジン誘導体1重量部に対する電解質の量が、0.5重量部乃至30重量部である、請求項6又は請求項7に記載の方法。



[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003742

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/5377, 31/403, 47/02, A61P7/02, 9/00, 9/10, 9/12, 11/06,  
13/12, 19/10, 25/00, 29/00, 35/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/5377, 31/403, 47/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), JST7580 (JOIS), JSTPlus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2002/085855 A1 (Eisai Co., Ltd.), 31 October, 2002 (31.10.02), Full text & EP 1391451 A1 & US 2005/004204 A1 & CA 2446924 A & BR 2002008985 A	1, 2, 4, 6, 8 3, 5, 7
A	JP 10-067659 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 March, 1998 (10.03.98), Full text (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May, 2005 (24.05.05)

Date of mailing of the international search report

14 June, 2005 (14.06.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003742

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-363097 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 December, 2002 (18.12.02), Full text & WO 2001/02002 A1                      & AU 200055722 A & EP 1107777 A1                            & CN 1315865 A & KR 2001072903 A                        & US 2004/157769 A1	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> A61K31/5377, 31/403, 47/02, A61P7/02, 9/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/12, 19/10, 25/00, 29/00, 35/00, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> A61K31/5377, 31/403, 47/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), JST7580 (JOIS), JSTPlus (JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/085855 A1 (エーザイ株式会社) 2002.10.31 全文参照	1, 2, 4, 6, 8
A	&EP 1391451 A1 &US 2005/004204 A1 &CA 2446924 A &BR 2002008985 A	3, 5, 7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 24.05.2005	国際調査報告の発送日 14.6.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9638

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2004年1月)